Münster 1936 No 165

Med DiSS

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster - Westf.
Direktor: Professor Dr. med. et phil. H. Freund

Ueber den Einfluß des Insulins auf die Toxizität des Scillarens.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der ärztlichen Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.

vorgelegt von
Aloys Kolkmann
aus Wiedenbrück (Westf.)

1935

Gedruckt in der Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Professor Dr. Klinge

Referent: Professor Dr. med. et phil. H. Freund

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Ueber den Einfluß des Insulins auf die Toxizität des Scillarens.

Auf Grund von Untersuchungen über die Wirkungen der Digitaliskörper am überlebenden Meerschweinchenherzen hat Freund[1]) als wahrscheinlichste Ursache für die Abänderung der Digitaliswirkung die Stoffwechselbedingungen des Herzens angenommen. Stoye[2]) hatte gezeigt, daß eine Insulinvorbehandlung der Tiere oder eine gleichzeitige Zugabe von Insulin in die digipurathaltige Durchströmungsflüssigkeit die therapeutische Wirkung verstärkt und die toxische Wirkung verringert. Diese Befunde am überlebenden Herzen stehen im Einklang mit Untersuchungen Haarmanns[3]) und Többens,[4]) in denen die intermediären Stoffwechselvorgänge im Gewebsbrei unter der Wirkung verschiedener Konzentrationen von Digitaliskörpern untersucht wurden. Es zeigte sich dabei eine gegensätzliche Einwirkung kleiner und großer Konzentrationen der Digitaliskörper auf die wichtigsten intermediären Vorgänge des Kohlehydratstoffwechsels. Es gehört demnach offenbar zur terapeutischen Wirkung ein besonders gerichteter Einfluß auf den Herzstoffwechsel, während die umgekehrte Wirkungsrichtung am Stoffwechsel zur toxischen Konzentration gehört. Dies wurde bestätigt durch Versuche Többens an dem Gewebsbrei von Kaninchen, die durch intravenösen Einlauf tödlich vergiftet waren. Eine weitere Stütze für die Versuchsergebnisse Stoyes stellen dar die Ergebnisse Brackmanns[5]) der an Katzen nach der von Hatcher angegebenen Standardisierungsmethode arbeitete. Auch in dieser Anordnung, die nur die toxische Dosis quantitativ bestimmen läßt, zeigte sich am lebenden Tier das gleiche Verhalten, wie Stoye es am überlebenden Herzen gefunden hatte.

---

[1]) H. Freund: Verhandl. d. Deutschen Pharmakol. Gesellsch., Wiesbaden, 1932.

[2]) Stoye: Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1930, Bd. 156, S. 183

[3]) W. Haarmann: Unveröffentliche Versuche.

[4]) H. Többen: Inaugural-Dissertation, Münster 1933.

[5]) Brackmann: Inaugural-Dissertation, Münster, 1934.

Durch Insulinzusatz zur intravenösen Infusion gelingt es, die Toxizität des Digipurats herabzusetzen. Er fand, daß dies nur durch geringe Mengen von Insulin möglich ist, daß dagegen größere Mengen von Insulin die Toxizität des Digipurats erhöhen.

In Untersuchungen, die die gleichzeitige Einwirkung von Coffein und verschiedenen Digitaliskörpern zum Gegenstand hatten, hatte sich ein beachtenswerter Unterschied zwischen Digipurat und Strophantin einerseits und Scillaren und Digilanid anderseits gezeigt. Große Dosen Coffen steigern in allen Fällen die Toxizität; die Vorbehandlung mit kleinen Dosen von Coffein wirkt bei Digipurat und Strophantin antagonistisch (Bodeewes, [6]) wogegen die toxische Wirkung von Scillaren (Fasselt[7]) und Digilanid[8]) (Rave) verstärkt wird. Auch hier wurden die Versuche am lebenden Tier ergänzt durch die Untersuchung der gleichzeitigen Einwirkung von Coffein und der verschiedenen Digitalisstoffe im wechselnden Mischungsverhältnis auf die Stoffwechselvorgänge im überlebenden Gewebe. Schäfer[9]) untersuchte Digipurat und Coffein, Bumiller[10]) Digilanid und Coffein, Dopmeier[11]) Scillaren und Coffein. Die Versuche ergaben eine ausreichende Erklärung für das gegensätzliche Verhalten der verschiedenen Glykoside beim Zusammenwirken mit niedrigen Coffeinkonzentrationen. Die toxische Strophantinwirkung wird dadurch abgeschwächt, die toxische Wirkung des Digilanids und Scillarens dagegen verstärkt. Es war deshalb mit der Möglichkeit zu rechnen, daß die von Brackmann gefundene Beeinflussung der Digipuratwirkung im Katzenversuch nach Hatcher nicht ohne weiteres auch für die Scillarenwirkung gilt. Wenn das Insulin nur in kleinsten Mengen die Digipuratwirkung abschwächt und in großen Dosen sie verstärkt, so legten die Erfahrungen über die Coffeinwirkung die Möglichkeit nahe, daß die durch das Insulin gesetzte Stoffwechseländerung die Scillarenwirkung in anderer Weise beeinflussen würde. Daraus ergab sich die Fragestellung der vorliegenden Arbeit, deren Aufgabe es war, die Beeinflussung der toxischen Scillarenwirkung durch den Zusatz kleinerer und größerer Insulinmengen in der Versuchsanordnung nach Hatcher zu prüfen.

---

[6]) Bodeewes: Inaugural-Dissertation, Münster, 1935.

[7]) Fasselt: ebenda 1935.

[8]) Rawe: ebenda, in Vorbereitung.

[9]) Schäfer: Inaugural-Dissertation, Münster, 1934.

[10]) Bumiller: ebenda (in Vorbereitung).

[11]) Dopmeyer: ebenda 1934.

Methodik.

Es wurde eine 0,1%ige Scillaren-Ringerlösung verwandt. Zum Versuch kamen nur Tiere von 2—4 kg Körpergewicht, weil bei nicht ausgewachsenen Katzen die Resistenz gegen die Herzglykoside relativ hoch liegt. Die Einlaufsgeschwindigkeit der als Mariotte'sche Flasche eingerichtete Bürette betrug 1 ccm in der Minute. Sämtliche Versuche wurden unter künstlicher Atmung und in leichter Aethernarkose durchgeführt. Der Tod wurde durch die Blutdruckkurve mittels eines Quecksilbermanometers festgestellt, das an die Carotis angeschlossen war.

Normalversuche.

Die Normalversuche wurden unter den eben genannten Bedingungen mit 0,1%iger Scillaren-Ringerlösung ausgeführt. Der Durchschnittswert betrug 14,3 mg Scillaren pro Kilo Körpergewicht. (Max.: 14,7 mg; Min.: 13,9 mg). Die Streuung ergab $\pm$ 2,8% gegenüber $\pm$ 2% bei der Fasselt'schen Arbeit.

Tabelle 1.

Versuch Nr.:	1	2	3	4	5	6	7
Geschlecht:	M	W	W	W	W	W	M
Gewicht in kg:	3720	2660	2200	2750	2700	2300	2950
Gebr. Inf. in mg pro kg:	14,5	14,3	14,0	14,5	13,9	14,7	14,0
Datum:	23.10.	27.10.	6.11.	15.11.	16.11.	20.11.	26.11.

Fasselt fand als Durchschnittszahl bei seinen Normalversuchen, die genau unter denselben Bedingungen gemacht wurden, 18,6 mg pro kg Körpergewicht, ebenso Kannengießer.[12]) Die letale Dosis liegt also bei den Fasselt-Kannengießerschen Versuchen 29,96 % höher als bei den hier in Tabelle I ersichtlichen. Wie dies zu erklären ist, ist nicht ganz klar. Wahrscheinlich

[12]) Kannengießer: Inaugural-Dissertation, Münster 1935.

spielt der Uebergang in den Winter eine Rolle mit, wodurch die Stoffwechselbedingungen am Herzen der Katze für die Scillarenempfindlichkeit verändert werden.

Es wurden deshalb die in Tabelle I stehenden Normalversuche, um Irrtümer zu vermeiden, nicht nacheinander ausgeführt, sondern laufend von Zeit zu Zeit in die Versuchsreihe eingegliedert.

Die Tabelle II gibt eine Uebersicht über die Kombinationswirkung der 0,1 %igen Scillarenlösung + 1/10 Einheit Insulin. Das Insulin ist dem Scillaren vor der Dauerinfusion zugesetzt.

Tabelle II.

Versuch Nr.:	1	2	3	4	5	6	7	8
Geschlecht:	W	W	W	W	M	W	M	M
Gewicht in kg:	3730	2060	2340	2700	2000	1970	1990	2520
Gebr. Inf. in mg pro kg:	15,2	22,7	19,2	15,2	17,0	19,7	16,5	18 2

Als niedrigster Wert wurde 15,2 und als höchster 22,7 mg pro Kilo Körpergewicht gefunden. Der Durchschnitt betrug 17,9 mg; er liegt also auf den Normalwert 14,3 bezogen 25,17 % höher. Die Streuung erwies sich als ziemlich stark (Max. 22,7; Min. 15,2). Hiernach liegt der niedrigste Wert noch über dem höchsten Normalwerte. Der Zusatz von 1/10 E Insulin bewirkt nach Tabelle II eine starke Herabsetzung der Toxizität des Scillarens. Praktisch wäre das durch therapeutische Erfolge nutzbar zu machen. H. Brackmann hat für Digipurat bei 1/8 E Insulin ebenfalls eine Abnahme der Toxizität festgestellt. Es ergab sich nun die Frage, wo der untere Grenzwert des Insulins zu finden ist. Ausprobiert wurden diese Verhältnisse für 1/15 und 1/20 E Insulin und in Tabelle III zusammengestellt.

Tabelle III.

Versuch Nr.:	1	2	3	4	5	6	7	8
Insulin:	$^1/_{15}$E	$^1/_{15}$E	$^1/_{15}$E	$^1/_{20}$E	$^1/_{20}$E	$^1/_{20}$E	$^1/_{20}$E	$^1/_{20}$E
Geschlecht:	W	W	W	M	W	W	M	W (tragend)
Gewicht in kg:	2540	2390	2020	2920	3590	2010	3450	3740
Gebr. Inf. in mg pro kg:	16,9	15,9	14,9	16,0	17,1	16,3	18,2	13,4

Wie aus Tabelle III hervorgeht, hat durch Verabreichung noch kleinerer Gaben von Insulin eine weitere Toxizitätsabnahme nicht festgestellt werden können. Für 1/10 E Insulin wurde als mittlerer Wert 17,9 mg pro kg Körpergewicht gefunden. Bei einem Zusatz von 1/15 E Insulin betrug derselbe 15,9 und bei 1/20 E Insulin 16,9 mg pro kg Körpergewicht. Es ist also bei diesen Dosen wieder eine geringe Toxizitätssteigerung nachzuweisen. Die untere Grenze für das Optimum der Entgiftung scheint also bei 1/10 E Insulin zu liegen. Der Versuch 8 von Tabelle III wurde von der Bewertung ausgeschaltet, weil das Tier tragend war. Hier fiel die letale Dosis um 25,3 % ab, bezogen auf den für diese Tabelle (Versuch 4—7) sich ergebenden Mittelwert (16,9 mg). Infolge der Gravidität spielen hier sicherlich veränderte Stoffwechselbedingungen mit.

Es war weiter von Bedeutung festzustellen, in welcher Weise große Insulingaben die Scillarenwirkung beeinflussen. H. Brackmann fand für Digipurat mit steigendem Insulinzusatz auch eine Steigerung der Toxizität. Ob die Verhältnisse für Scillaren ebenso liegen, war nicht vorauszusagen, zumal aus den Arbeiten von Fasselt einerseits und Bodeewes anderseits hervorgeht, daß nach vorheriger Injektion einer kleinsten Dosis von Coffein sich Scillaren anders verhält als Digipurat und Strophantin. Ueber die Scillarenbeeinflussung durch große Insulingaben gibt Tabelle IV und V Aufklärung. Es wurden Insulindosen in Stärke bis zu 10 E verwandt.

Tabelle IV.

Versuch Nr.:	1	2	5	4	5	6
Insulin:	1 E	1 E	1½ E	2 E	2 E	2 E
Geschlecht:	W	M	W	W	W	M
Gewicht in kg:	2140	2010	2410	2440	2180	2280
Gebr. Inf. in mg pro kg:	13,5	15,8	15,8	11,8	15,1	14,4

Tabelle V.

Versuch Nr.:	1	2	3	4
Insulin:	4 E	5 E	5 E	10 E
Geschlecht:	W	M	W	M
Gewicht in kg:	2470	4180	1970	2970
Gebr. Inf. in mg pro kg:	13,7	13,8	14,8	15,8

Für Tabelle IV, die Insulingaben von 1 E, 1½ E und 2 E enthält, wurde als Mittelwert 14,4 mg und für Tabelle V 14,5 mg pro kg Körpergewicht festgestellt. Diese Werte für die hohen Insulingaben entsprechen den Normalversuchen, wie aus Tabelle I ersichtlich ist. Es ist also weder eine Zu- noch Abnahme

der letalen Scillarendosis festzustellen. Die Durchschnittswerte liegen genau innerhalb der Grenzen, die sich aus den Normalversuchen ergeben haben, nur ist hier die Streuung wesentlich größer.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

Die Ergebnisse der obigen Versuche zeigen, daß selbst sehr große Insulingaben die Toxizität des Scillarens nicht steigern, wie dies nach Brackmann bei der Digipuratwirkung der Fall ist. Kleine Insulinzusätze dagegen setzen die Toxität des Scillarens herab ebenso wie die des Digipurats. Daraus ergibt sich der Schluß, daß die tödliche Wirkung des Scillarens auf das Warmblüterherz durch die vom Insulin bewirkten Stoffwechselveränderungen in anderer Weise beeinflußt wird als die tödliche Digipuratwirkung. Es wird sogar die Herzschädigung, welche durch Insulin in großen Dosen bewirkt werden kann, durch das Scillaren ausgeglichen.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555426_0212

Lebenslauf.

Als Sohn der Eheleute Justizinspektor Aloys Kolkmann und Martha geb. Martin wurde ich am 19. Oktober 1906 in Wiedenbrück (Westf.) geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule zu Wiedenbrück besuchte ich die Rektoratschule daselbst. Das Zeugnis der Reife erhielt ich Ostern 1928 am Gymnasium zu Beckum (Westf.), worauf ich zunächst ein Semester an der Universität zu Wien Rechtswissenschaft studierte. Sodann wandte ich mich dem Studium der Medizin zu. Nach Besuch der Universitäten Köln, Innsbruck, Münster und der Medizinischen Akademie zu Düsseldorf schloß ich mein Studium mit dem Medizinischen Staatsexamen in Münster im Juli 1934 ab, nachdem ich ebendort im Februar 1931 die ärztliche Vorprüfung bestanden hatte.

Aloys Kolkmann.